

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 32 947 A 1**

②① Aktenzeichen: P 44 32 947.4
②② Anmeldetag: 16. 9. 94
④③ Offenlegungstag: 21. 3. 96

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 7/48
A 61 K 7/06
A 61 K 31/35
// (A 61 K 31/35,
31:56) (A 61 K 31/70,
31:56)

DE 44 32 947 A 1

⑦① Anmelder:
New Standard GmbH, 40479 Düsseldorf, DE

⑦④ Vertreter:
U. Fitzner und Kollegen, 40878 Ratingen

⑦② Erfinder:
Brunke, Reinhold A., Dr., 40479 Düsseldorf, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Mittel zur Behandlung der Haut

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Mittel zur
Behandlung der Haut, das als Wirkstoff Isoflavon enthält.

DE 44 32 947 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neuartiges Mittel zur Behandlung der Haut, insbesondere zur kosmetischen oder medizinischen Anwendung.

Zur Pflege und Behandlung der Haut werden auf dem Markt zahlreiche Produkte angeboten. Es handelt sich hierbei im wesentlichen um Lotionen, Milche, Cremes und Pasten.

Die angebotenen Reinigungs-lotionen, -milche, -cremes und -pasten basieren zumeist auf Öl-/Wasseremulsionen mit relativ geringen Gehalten an Fettkomponenten mit reinigenden und pflegenden Zusätzen. Die angebotene breite Palette verschiedener Hautreinigungsprodukte variiert in Zusammensetzung und Gehalt an diversen Wirkstoffen, abgestimmt auf die verschiedenen Hauttypen und spezielle Behandlungsziele.

Die der Reinigung folgende Hautpflege hat zwei wesentliche Ziele: Zum einen soll sie der Haut die bei der Wäsche unkontrolliert entzogenen Inhaltsstoffe wie Hornzellen, Hautfettlipide, Säurebildner und Wasser zurückführen in den natürlichen Gleichgewichtszustand. Zum anderen sollen sie den natürlichen Alterungsprozeß der Haut sowie den möglichen Schädigungen durch Witterungs- und Umwelteinflüsse weitgehend entgegenwirken. Präparate zur Hautpflege und zum Hautschutz werden in großer Zahl und in vielen Zubereitungsformen angeboten. Die wichtigsten sind Hautcremes, -lotionen, -öle und -gele. Basis der Cremes und Lotionen sind Emulsionen Öl in Wasser oder Wasser in Öl-Form. Die Hauptbestandteile der Öl bzw. Fett- oder Lipid-Phase sind Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Wachse, Vaseline, Paraffine sowie weitere Fett- und Ölkomponenten hauptsächlich natürlichen Ursprungs. In der wäßrigen Phase sind neben Wasser hauptsächlich feuchtigkeitsregulierende und feuchtigkeitsbewahrende Substanzen als wesentlicher Hautpflege-Wirkstoff enthalten, ferner konsistenz- bzw. viskositätsregulierende Mittel. Weitere Zusätze wie Konservierungsmittel, Antioxidanzien, Komplexbildner, Parfüm-Öle, Färbemittel sowie spezielle Wirkstoffe werden je nach ihrer Löslichkeit und ihren Stabilitätseigenschaften einer der beiden vorgenannten Phasen beigegeben.

Hautöle gehören zu den ältesten Produkten der Hautpflege und werden heute noch verwendet. Basis sind nicht trocknende Pflanzenöle, wie Mandelöl oder Olivenöl mit Zusätzen natürlicher Vitaminöle wie Weizenkeimöl oder Avokadoöl sowie öligen Pflanzenextrakten, z. B. Johanniskraut, Kamille und ähnlichen. Der Zusatz von Antioxidanzien gegen Ranzigkeit ist unerlässlich. Gewünschte Duftnoten werden durch Parfüm oder etherische Öle erzielt. Ein Zusatz von Paraffinöl oder flüssigen Fettsäureestern dient zur Optimierung der Anwendungseigenschaften.

Hautgele sind halbfeste transparente Produkte, die durch entsprechende Gelbildner stabilisiert werden. Man unterscheidet Oleogele, Hydrogele und Öl/Wasser-Gele. Die Typenauswahl richtet sich nach dem gewünschten Anwendungszweck. Die Öl/Wasser-Gele enthalten hohe Emulgator-Anteile und weisen gegenüber Emulsionen gewissen Vorteile auf.

Zu den kosmetischen Mitteln gehören auch die Haarbehandlungsmittel. Denn die Haarpflege umfaßt die Reinigung von Kopfhaut und Kopfhaar gleichermaßen. Demzufolge enthalten die Haarpflegeprodukte hautpflegende Wirkstoffe.

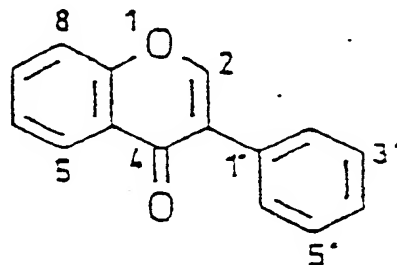
Nachteilig bei den genannten kosmetischen Mitteln

ist die Begrenzung der Wirksamkeit.

Die vorliegende Erfindung hat sich nunmehr die Aufgabe gestellt, ein Mittel zur Behandlung der Haut zur Verfügung zu stellen, das für die genannten Anwendungsgebiete einen wirksamen Wirkstoffkomplex aufweist.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Mittel als Wirkstoff Isoflavon enthält.

Bei dem erfindungsgemäßen Isoflavon handelt es sich um die meist zu den Flavonoiden gezählte, gelegentlich auch als Isoflavonoide bezeichnete Gruppe von Stoffen, die sich von 3-Phenyl-4 H-1-bezopyran-4-on der folgenden Strukturformel ableiten:



Bevorzugt werden erfindungsgemäß 4 Hydroxy-7 Glucose-Isoflavon (Daidzin), 5,7,4'-Trihydroxy-Isoflavon (Genistein), 5,4'-Dihydroxy, 7 Glucose-Isoflavon (Genistin), 7,4'-Dihydroxy-Isoflavon (Daidzein), 5,7 Dihydroxy, 4'-methoxy-Isoflavon (Biochanin A), 3',4',5,7-Tetrahydroxyisoflavon (Orobol), 3',4',5-Trihydroxy-7-methoxyisoflavon (Santal), 3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyisoflavon (Pratensein), 3',5,7-Trihydroxy-4',5',6-trimethoxyisoflavon (Iridin).

Daneben kommen auch die Abkömmlinge des Isoflavons in Betracht, z. B. die in C-2 und C-3-Stellung hydrierten Isoflavone. Ebenso können sämtliche Isoflavonderivate erfindungsgemäß zum Einsatz kommen. Hierzu zählen vor allem Glykoside, Ether, Ester und von den Isoflavonen abgeleitete Säuren.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden vorzugsweise in Konzentrationen von 0,1 bis 0,005 Gew.-% eingesetzt. Hierbei können in dem Mittel zusätzlich Sterole enthalten sein.

Aus der jüngsten Literatur ist die medizinische Anwendung von Isoflavonoiden zwar bekannt. Doch handelt es sich hierbei im wesentlichen um Forschungen auf dem Gebiet der Krebsvorsorge. Diese basierten auf der Erkenntnis, daß es in der Tumorrare bei Europäern und Asiaten, insbesondere im Bereich von Prostataerkrankungen und Brustkrebs signifikante Unterschiede gibt. Hierbei war man darauf gestoßen, daß der hohe Anteil an Sojaprodukten in der asiatischen Ernährung eine Ursache zu sein scheint. Im Rahmen der weiteren Arbeiten wurden sodann die Isoflavonoide als Wirkstoffe aus den Sojaprodukten isoliert und auf ihre krebshemmenden Wirkungen hin untersucht.

Ein Hinweis auf die erfindungsgemäß überraschend breiten Anwendungsbereiche findet sich jedoch in diesen Forschungsarbeiten nicht. Ebenso war es bei den bisherigen Kosmetika und medizinischen Mitteln zur Behandlung der Haut nicht bekannt, die erfindungsgemäß breite Wirkungspalette unter Einsatz nur eines einzigen Wirkstoffes zu erreichen. Denn das neue Mittel eignet sich zur Minderung der Gefäßneubildung (Couperose), der Behandlung erweiterter Venen (Besenreiser), Akne, Feithaut, ergrauten Haaren und Pigment-

flecken. Insgesamt wirkt das neue Mittel antiproliferativ bei Melanomen, Alopecie, Akne und im Haarbulbus. Darüber hinaus kann mit dem erfindungsgemäßen Mittel der Hautalterung vorgebeugt werden, da Untersuchungen ergeben haben, daß es auch als Radikalfänger wirkt.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Isoflavone lassen sich aus Zuckerfraktionen von Pflanzen (Obst, Getreide, Gemüse, Bohnen, Kirschen, Weizen, Hafer, Soja, Erbsen, Linsen, Möhren, Pfirsiche, Kohl, Peranja-Wurzel) oder Mikroorganismen (Pseudomonas) gewinnen. Hierbei können die Isoflavone in reiner Form isoliert werden und direkt als Wirkstoff in das Mittel eingegeben werden.

Ebenso ist es aber auch möglich, Isoflavone synthetisch herzustellen und für die erfindungsgemäßen Zwecke einzusetzen.

Schließlich können auch ethanolische, wäßrige Extrakte aus Pflanzen, Mikroorganismen oder synthetischen Gemischen zum Einsatz kommen. Hierbei liegt der Ethanolgehalt vorzugsweise zwischen 100 und 60 Gew.-%.

Auch ist es denkbar, Hydrolyseprodukte aus Pflanzen oder Mikroorganismen bzw. deren Zuckerfraktionen oder den Extrakten der Pflanzen, Mikroorganismen und Synthesegemische herzustellen.

Im folgenden wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die Beispiele näher beschrieben.

Beispiel 1

Um die Minderung von Blutgefäß-Neubildungen nachzuweisen, wurden die Rezepturen 2 und 3 täglich dreimal auf die entsprechenden Zonen aufgetragen. Ebenso wurde der Einsatz als Radikalfänger und Pigmentflecken-Minderer nachgewiesen. Die Kontrolle nach 8 Wochen ergab jeweils eine leichte Minderung der Blutgefäß-Neubildungen und der Pigmentflecken.

Beispiel 2

Die Proliferationsrate-Senkung wurde im Falle von Sebumproduktion Haarwuchs und Hyperkeratinisierung bei Akne geprüft. Dazu wurden die Rezepturen 1 und 2 eingesetzt. Bei der Anwendung der Rezeptur 1 wurde täglich mehrmals auf die entsprechenden Areale mit Hilfe eines handelsüblichen Pumpspray-Fläschchens appliziert; im Falle der Rezeptur 2 wurde dünn auf die entsprechenden Hautareale aufgetragen.

Als Ergebnis wurde folgendes festgestellt: Minderung des Aknegradings nach 15 Tagen und Minderung der Fetthaut nach 4 Wochen. Die Haarwuchsrate konnte erst nach 2 Monaten kontrolliert werden (Messung des Wuchses in 2 Monaten) und zeigte eine minimale Erniedrigung.

Beispiel 3

Die Grauhaar-Minderung und haarwuchsregulierende Wirkung bei androgenetischer Alopecie wurden mit dem Spray gemäß Rezeptur 5 erprobt. Es wurde nach Monaten eine geringe Ausfallquote bemerkt (Verlängerung der Anagenphase), was den Einfluß auf der Ebene der hormonellen Regulation ohne Hormoneinsatz beweist.

Rezept 1: Spray, Ampullen-Flüssigkeit

Wasser dem.	7 Gew.-%
Ethanol denat.	83 Gew.-%
Sojaextrakt G	10 Gew.-%

Rezept 2: Isoflavon-Gel

Phase 1:	
Eumulgin B1	3 Gew.-%
Cetiol 868	10 Gew.-%
Methylparaben	0,15 Gew.-%
Propylparaben	0,10 Gew.-%
Sojaextrakt G	10,0 Gew.-%
Phase 2:	
Wasser	73 Gew.-%
Phase 3:	
Sepigel 305	3,5 Gew.-%
Phase 4:	
Kathon CG	0,05 Gew.-%

Herstellungsvorschrift

Phase 1 wird bei ca. 60 Grad aufgeschmolzen. Phase 2 wird auf ca. 60 Grad erwärmt. Danach werden beide Phasen zusammengegeben und verrührt. Anschließend wird Phase 3 zugegeben und bis zum Gelzustand blasenfrei verrührt. Schließlich wird nach Abkühlung auf ca. 30 Grad Phase 4 zugesetzt.

Rezept 3: Isoflavon-Lotion

Phase 1:	
Eumulgin B2	3,5 Gew.-%
Cutina MD	5 Gew.-%
Cetiol 868	7 Gew.-%
Jojobaöl	3 Gew.-%
Methylparaben	0,15 Gew.-%
Propylparaben	0,10 Gew.-%
Sojaextrakt G	10 Gew.-%
Phase 2:	
Wasser	70,5 Gew.-%
Carbapol 934	0,30 Gew.-%
Phase 3:	
Kathon CG	0,05 Gew.-%
Triethanolamin	0,45 Gew.-%

Rezept 4: Isoflavon-Creme

Phase 1:

Diglycerindiisostearat	4 Gew.-%
Vaseline 4814	10 Gew.-%
Paraffinöl P 1500	5 Gew.-%
Lunacera M	1,0 Gew.-%
Cetiol 868	5,0 Gew.-%
Methylparaben	0,15 Gew.-%
Propylparaben	0,10 Gew.-%
Sojaextrakt G	10 Gew.-%

Phase 2:

Wasser	64,3 Gew.-%
Magnesiumsulfat	0,40 Gew.-%

Phase 3:

Kathon CG	0,050 Gew.-%
-----------	--------------

Herstellungsvorschrift für Rezept 3 und 4

Phase 1 und 2 werden separat auf 70 Grad erwärmt und danach zusammengegeben. Bis zur Abkühlung auf 35 Grad wird gerührt. Schließlich wird Phase 3 unter Rühren zugegeben.

Rezept 5: Haarwuchs-Spray

Ethanol denat.	88 Gew.-%
Calcium-Succinat	1 Gew.-%
N-Acetylcystein	0,5 Gew.-%
Glutamin	0,05 Gew.-%
Sojaextrakt G	10 Gew.-%

Rezept 6: Isoflavon-Liposome

Sojaextrakt	30%
Wasser demin	40%
Lipiddispersion	30%
durch Kavitator prozessieren.	

Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff Isoflavon enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Derivate des Isoflavons enthält.
3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Derivate Glykoside, Ether, Ester, Acetale des Isoflavons oder vom Isoflavon abgeleitete Säuren, Salze, Chinone, Acetale sind.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens 0,005 Gew.-% Isoflavon oder Isoflavonderivate enthält.
5. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 0,1 bis 0,005 Gew.-% Isoflavon oder Isoflavonderivate enthält.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 4-Hydroxy-7-Glucose-Isoflavon ist.
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 5,7,4-Trihydroxy-Isoflavon ist.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 5,4'Dihydroxy,

7-Glucose-Isoflavon ist.

9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 5-Hydroxy 7,4' Dimethoxy-Isoflavon ist.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 7,4'Dihydroxy-Isoflavon ist.

11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 5,7'Dihydroxy-4'-methoxy-Isoflavon ist.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3',4',5,7-Tetrahydroxy-Isoflavon ist.

13. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3',4',5-Trihydroxy-7-methoxy-Isoflavon ist.

14. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxy-Isoflavon ist.

15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3',5,7-Trihydroxy-4',5',6-trimethoxy-Isoflavon ist.

16. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Sterole enthält.

17. Anwendung des Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur medizinischen oder kosmetischen Behandlung der Haut gegen Couperose, Besenreißern, Melanomen, Alopecie, Akne, Fetthaut und Pigmentflecken.

18. Verwendung des Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 17 als Haarwuchsmittel.

19. Verwendung des Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 17 als Radikalfänger.